# Ligne directrice concernant la définition d'un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement dans le cadre de l'article 33, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/82/CE — Mars 2006

(2006/C 132/08)

## 1. INTRODUCTION

En vertu de l'article 33, paragraphe 2, de la directive 2001/82/CE modifiée ([1]), la présente ligne directrice a pour objet de définir plus en détail les cas exceptionnels où, au cours d'une procédure de reconnaissance mutuelle telle que mentionnée à l'article 32, paragraphe 2, ou d'une procédure décentralisée telle qu'indiquée à l'article 32, paragraphe 3, un État membre concerné peut refuser de reconnaître une autorisation de mise sur le marché ou une évaluation positive sur la base d'un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement.

Au cas où, lorsqu'il est invité à reconnaître une autorisation de mise sur le marché octroyée par un autre État membre, l'un au moins des États membres ([2]) concernés par la demande ne peut approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice en raison d'un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, comme indiqué à l'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, il motive de façon détaillée son avis à l'État membre de référence, aux autres États membres concernés et au demandeur.

Comme le processus d'autorisation repose sur la même législation pharmaceutique dans tous les États membres et comme tous les États membres ont les mêmes normes juridiques de qualité, de sécurité et d'efficacité, une autorisation accordée dans un État membre devrait normalement être reconnue par les autres États membres.

Au cours de la **procédure de reconnaissance mutuelle** telle que mentionnée à l'article 32, paragraphe 2, de la directive 2001/82/CE, l'État membre de référence évalue les données figurant dans le dossier et accorde une autorisation nationale de mise sur le marché, dans la mesure où le rapport bénéfice/risque du produit est jugé favorable, où la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sont suffisamment garanties et où il n'existe pas d'autre raison de refuser l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de l'article 30 de la directive 2001/82/CE. Pour la procédure de reconnaissance mutuelle, l'État membre de référence doit remettre un rapport d'évaluation suffisamment détaillé expliquant à l'État membre concerné pourquoi le bilan bénéfice/risque est jugé favorable, accompagné du résumé des caractéristiques du produit, de son étiquetage et de sa notice approuvés.

En cas de **procédure décentralisée**, en vertu de l'article 32, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE, aucune procédure nationale préalable n'est entamée et il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché à ce moment-là. À compter de la réception d'une demande valide, il incombe à l'État membre de référence de préparer, dans un délai de 120 jours, un projet de rapport d'évaluation, accompagné du projet de résumé des caractéristiques du produit et de notice et d'étiquetage.

L'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE décrit la procédure à suivre si un État membre concerné ne peut approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage établis par l'État membre de référence. L'article 33, paragraphe 1, renvoie à l'article 32, paragraphe 4, qui fait lui-même référence à l'article 32, paragraphes 2 et 3. Ces articles concernent à la fois la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée. Par conséquent, les motifs de refus sont les mêmes, que l'État membre concerné examine un rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage de l'État membre de référence au cours d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit ou un projet d'étiquetage et de notice au cours d'une procédure décentralisée.

La présente ligne directrice a pour **objectif** de définir les cas exceptionnels où un État membre concerné peut refuser de reconnaître une autorisation de mise sur le marché au cours d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit ou un projet d'étiquetage et de notice de l'État membre de référence au cours d'une procédure décentralisée, en raison d'un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement. Cela devrait donc aussi limiter la diversité et le nombre des objections soulevées par les États membres, qui apparaissent comme l'un des principaux obstacles à l'attrait et au fonctionnement efficace de la procédure de reconnaissance mutuelle dans le domaine vétérinaire.

---

([1]) Modifiée par la directive 2004/28/CE, JO L 136 du 30.4.2004, p. 58.

([2]) Dans ce contexte, «États membres» signifie tous les pays de l'Espace économique européen.

En outre, lorsqu'un État membre concerné soulève des objections en raison d'un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, il doit motiver son avis de manière détaillée et circonstanciée, en tenant compte des définitions ci-après.

Dans ce contexte, on devrait considérer qu'un État membre joue un rôle différent lorsqu'il est invité à approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice d'un médicament vétérinaire transmis par l'État membre de référence, du rôle qu'il joue lorsqu'il est le seul à octroyer une autorisation nationale de mise sur le marché pour un médicament vétérinaire qui n'a pas encore fait l'objet d'une demande d'autorisation dans un autre État membre de la Communauté ou lorsqu'il est lui-même l'État membre de référence.

Dans ce dernier cas, l'État membre est pleinement compétent pour déterminer le contenu de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament vétérinaire, en vertu de la directive 2001/82/CE. Dans le premier cas au contraire, l'autorisation/l'évaluation par l'État membre de référence devrait normalement être reconnue, de sorte que le rôle des États membres concernés n'est pas de décider si l'autorisation/l'évaluation peut être améliorée, mais plutôt d'établir clairement et de manière correctement argumentée pourquoi la décision proposée concernant l'autorisation/l'évaluation présente un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement.

## 2. **DÉFINITION D'UN RISQUE POTENTIEL GRAVE**

Un «**risque**» est généralement défini comme le produit de la dimension d'un danger par la probabilité que ce danger survienne. Le terme «risque» lié à l'utilisation d'un médicament vétérinaire est défini plus en détail à l'article 1er, paragraphe 19, de la directive 2001/82/CE comme «tout risque pour la santé animale ou humaine lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament vétérinaire ainsi que tout risque d'effets indésirables sur l'environnement». Cette définition est complétée par l'article 1er, paragraphe 20, de ladite directive qui définit le «rapport bénéfice/risque» comme «l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament vétérinaire au regard des risques définis» à l'article 1er, paragraphe 19.

La directive 2001/82/CE ne définit pas la notion de «risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement» mais habilite la Commission à le faire. La définition suivante s'applique donc.

Un «**risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement**» se définit comme une situation où il existe une forte probabilité pour qu'un danger grave résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire affecte la santé humaine ou animale ou l'environnement et ne puisse être prévenu, inversé ou évité.

«**Grave**» dans ce contexte signifie un danger qui pourrait entraîner la mort, mettre en danger la vie, entraîner une invalidité ou une incapacité importantes ou se traduire par une anomalie/malformation congénitale ou nécessiter une hospitalisation, entraîner des signes permanents ou prolongés chez les personnes ou les animaux exposés ou qui pourrait vraisemblablement causer ces effets si le médicament pénètre dans l'environnement.

Un «risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement» ne peut être évalué isolément: il faut tenir compte des effets thérapeutiques positifs du médicament vétérinaire en question. Le terme «risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement» tel qu'il est employé à l'article 33, paragraphe 2, de la directive 2001/82/CE doit donc être interprété comme concernant l'évaluation globale du rapport bénéfice/risque du médicament vétérinaire, compte tenu de la nature du ou des risques repérés pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement et du bénéfice potentiel pour la ou les indications proposées et la ou les populations cibles.

Pour justifier d'un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, il ne suffit pas de se référer uniquement à l'une des situations mentionnées dans les sections ci-après. Il convient de démontrer au cas par cas, en s'appuyant sur une justification scientifique détaillée, qu'il existe un risque potentiel grave correspondant à la définition générale.

## 2.1. Risque potentiel grave pour la santé humaine

### 2.1.1. *Risque potentiel grave pour le consommateur*

Le consommateur de produits d'origine animale ne devrait pas être exposé à un risque indu et évitable lorsqu'il consomme des aliments d'origine animale. Afin d'assurer la sécurité des consommateurs, il y a lieu d'évaluer la sécurité des résidus de toutes les substances pharmacologiquement actives contenues dans les médicaments vétérinaires administrés aux animaux producteurs d'aliments, conformément au règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil. Cette évaluation est basée sur la dose journalière acceptable ([1]) (DJA) à partir de laquelle sont calculées les limites maximales de résidus ([2]) (LMR).

Un risque potentiel grave pour le consommateur existe seulement si le temps d'attente ([3]), déterminé à partir des résultats d'études appropriées sur la déplétion des résidus d'un médicament vétérinaire, ne garantit pas suffisamment que les concentrations de résidus dans les aliments tirés des animaux traités (viande, lait, œufs et miel) ne sont pas supérieures aux concentrations permises, ce qui pourrait entraîner un dépassement des limites maximales de résidus.

### 2.1.2. *Risque potentiel grave pour l'utilisateur*

Un danger potentiel important pour la santé humaine (utilisateur non professionnel et professionnel) doit être considéré comme grave et la probabilité qu'il survienne réellement, suite aux mesures prises pour gérer les risques, doit être minimale. Les principaux effets (dangers) ne sont tolérables que si les dispositifs et le mode d'administration, ainsi que les conditions d'utilisation, décrits dans le résumé des caractéristiques du médicament vétérinaire, réduisent le risque pour la santé humaine à un niveau acceptable par rapport à l'effet bénéfique espéré pour l'animal.

Un risque potentiel grave pour l'utilisateur existe seulement s'il n'est pas possible de réduire suffisamment l'exposition de l'utilisateur par une mesure de précaution, seule ou associée à d'autres méthodes de protection, pour ramener le risque à un niveau acceptable ([4]).

## 2.2. Risque potentiel grave pour la santé animale

On peut généralement considérer qu'il existe un risque potentiel grave pour la santé animale lié à un médicament vétérinaire donné, dans les circonstances suivantes:

— **efficacité:** les données fournies pour attester de l'efficacité thérapeutique pour la ou les indications proposées, la ou les espèces cibles et le dosage proposé (tel que défini par l'étiquetage proposé) ne justifient pas de manière scientifiquement solide l'efficacité alléguée ou les preuves adéquates de la bioéquivalence démontrée par les médicaments vétérinaires génériques par rapport au médicament vétérinaire de référence font défaut;

— **sécurité:** l'évaluation de la pharmacologie préclinique de toxicologie et de sécurité, les données de sécurité clinique et de postcommercialisation ne démontrent pas de façon satisfaisante que toutes les questions potentielles de sécurité pour l'espèce cible aient été abordées de manière appropriée et adéquate dans l'étiquetage proposé ou le niveau absolu de risque du médicament, dans le cadre de l'utilisation qui en est proposée, est jugé inacceptable;

— **qualité:** les méthodes proposées pour contrôler la production et la qualité ne permettent pas de garantir l'absence de déficience grave dans la qualité du médicament;

---

([1]) **Dose journalière acceptable (DJA):** estimation du résidu, exprimée en termes de microgrammes ou milligrammes par kilogramme de poids corporel, qui peut être ingéré quotidiennement au cours d'une vie sans causer de risque sensible pour la santé (Volume 8: Fixation des limites maximales de résidus (LMR) de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale http://pharmacos.eudra.org).

([2]) **Limites maximales de résidus (LMR):** concentration maximale de résidu résultant de l'emploi d'un médicament vétérinaire (exprimée en mg/kg ou en µg/kg sur la base du poids frais) acceptable par la Communauté comme légalement permise ou estimée acceptable dans ou sur un aliment, comme indiqué dans le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil (http://pharmacos.eudra.org).

([3]) **Temps d'attente** (tel que défini à l'article 1er, point 9, de la directive 2001/82/CE modifiée): période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et selon les dispositions de la présente directive, et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de protéger la santé publique, en garantissant que de telles denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales de résidus des substances actives, telles que fixées en vertu du règlement (CEE) n° 2377/90 (http://pharmacos.eudra.org).

([4]) Ligne directrice du CVMP sur la sécurité des utilisateurs en matière de médicaments vétérinaires (EMEA/CVMP/543/03-FINAL http://www.emea.eu.int)

— **rapport global bénéfice/risque:** le rapport bénéfice/risque du produit n'est pas jugé favorable, compte tenu de la nature du ou des risques repérés et du bénéfice potentiel pour la ou les indications proposées et la ou les espèces cibles;

— **informations relatives aux produits:** il existe un risque potentiel grave si les informations disponibles pour l'utilisateur professionnel ou non professionnel sont insuffisantes pour garantir une utilisation appropriée et sans danger du produit chez l'animal.

### 2.3. **Risque potentiel grave pour l'environnement**

Les demandeurs sont invités à soumettre à rapport complet se concluant par une évaluation d'impact environnemental (EIE) fondée sur les caractéristiques du produit, son exposition environnementale potentielle, son devenir et ses effets dans l'environnement, ainsi que les stratégies de gestion des risques, le cas échéant. Le rapport devrait tenir compte du mode d'emploi, de l'administration du produit, de l'excrétion de la substance active et des principaux métabolites actifs ainsi que de l'élimination du produit.

Une fois que les risques ont été évalués suivant la méthode décrite dans la ligne directrice convenue au niveau international ([1]), il existe un risque potentiel grave pour l'environnement si:

— un risque important pour l'une au moins des composantes de l'environnement (par exemple air, eau, sol) est repéré, compte tenu des différentes conditions environnementales (par exemple climat, géohydrologie) dans les États membres;

— il/ils ne peuvent être réduits par l'une des stratégies de gestion des risques afin qu'aucun risque inacceptable ne soit associé à l'utilisation et l'élimination de ce produit.

De manière générale, toute objection majeure doit être scientifiquement justifiée en tenant compte de la nature et du niveau des éventuels dangers, de l'ampleur des risques encourus, des bénéfices associés à l'utilisation de ces médicaments vétérinaires et de la faisabilité et praticabilité de la mise en œuvre de toute mesure visant à atténuer les risques. L'État membre qui entend refuser d'autorisation de mise sur le marché pour le médicament vétérinaire en question devrait se tenir prêt à motiver son refus dans le cadre de la procédure du groupe de coordination et, en cas d'échec, au cours d'une procédure d'arbitrage. Cela couvre également toutes les connaissances relatives à la substance et aux risques spécifiques dans l'État membre concerné qui ne sont pas décrites dans le dossier du médicament vétérinaire ou dans le rapport d'évaluation de l'État membre de référence et qui ne figurent pas dans le résumé des caractéristiques du produit lors de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure décentralisée.

Les États membres ont accepté des règles et des lignes directrices communes pour la fabrication, le contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires, l'évaluation de leur efficacité et de leur sécurité ainsi que pour leur assurance qualité et leur étiquetage. Ces lignes directrices scientifiques fournissent des orientations pour l'évaluation générale d'une demande. Il n'est cependant pas possible d'exclure des interprétations différentes d'un ensemble spécifique de données. Il convient de reconnaître que, dans ces circonstances, un manque de conformité avec les lignes directrices scientifiques n'entraîne pas automatiquement un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement sauf si les circonstances correspondent aux conditions décrites à la section 2 de la présente ligne directrice.

Toute objection en raison d'un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement ne peut se justifier par des écarts entre les exigences administratives ou scientifiques nationales ou les politiques nationales internes, sauf si les conditions de l'article 33, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE sont remplies.

La DG Entreprises et industrie publiera une liste d'exemples liés aux définitions susmentionnées des problèmes qui ne seront normalement pas considérés comme des motifs de «risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement». Cette liste sera mise à jour au fur et à mesure de l'expérience accumulée par le biais des procédures décentralisée et de reconnaissance mutuelle.

---

([1]) Note explicative du CVMP: évaluation des risques que présentent pour l'environnement les médicaments vétérinaires autres que contenant des OGM et des produits immunologiques (EMEA/CVMP/055/96-FINAL). Lignes directrices sur l'évaluation d'impact environnemental (EIAS) des médicaments vétérinaires — phases I et II (CVMP/VICH/592/98-FINAL; CVMP/VICH/790/03-FINAL http://www.emea.eu.int).